

Thrombolytiques

A. Bellemain-Appaix, F. Beygui

Les thrombolytiques ont pour objectif clé de désagréger le caillot de fibrine ; aussi, il est plus approprié de parler de fibrinolytiques. Ces produits transforment de façon directe ou indirecte le plasminogène en plasmine, acteur final de la fibrinolyse. Leur développement a eu un impact extrêmement important sur la prise en charge des grands syndromes thrombotiques aigus, en particulier l'infarctus du myocarde (IDM), avant l'ère de l'angioplastie primaire. La synthèse de molécules de deuxième et troisième génération par génie génétique, dans l'objectif d'une plus grande fibrinospécificité (moins de fibrinolyse systémique) et d'une durée de vie plus longue permettant une administration simple et précoce, a constitué une véritable avancée qui se retrouve dans les bénéfices pour ce qui concerne la morbimortalité (1–2 % de réduction absolue de mortalité dans l'infarctus du myocarde, réduction de 30 % des risque de séquelle des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques pris en charge dans les 3 heures, amélioration de 15 à 20 % du débit cardiaque et baisse de 40 % des résistances vasculaires pulmonaires dans l'embolie pulmonaire avec état de choc). Le rapport bénéfice–risque de ces molécules reste néanmoins étroit, et la prise en compte du risque de complications hémorragiques intracrâniennes, souvent mortelles, est essentielle (notion de bénéfice net). Après un rappel sur la fibrinolyse physiologique, nous détaillons les différentes molécules fibrinolytiques disponibles, leurs indications et restrictions d'emplois, ainsi que leurs traitements adjuvants (antiagrégants plaquettaires et antithrombotiques vrais), dont la connaissance est nécessaire à un emploi optimal de ces molécules qui gardent une place toujours d'actualité dans notre arsenal thérapeutique.

Mots-clés : Fibrinolytiques ; Infarctus du myocarde ; Altéplase ; Streptokinase ; Urokinase ; Rétéplase ; Ténectéplase

Plan

Fibrinolyse physiologique

Acteurs

Plasminogène et plasmine

Le plasminogène est l'élément clé de la fibrinolyse. Il s'agit d'un zymogène (proenzyme) de sérine-protéase, une glycoprotéine plasmatique synthétisée par le foie. Sa structure est montrée dans la Figure 1. Il est présent dans la circulation sanguine sous forme complexée inactive (HRGP, alpha2-antiplasmine ou au fibrinogène [Fg]) et sous forme libre (20 %), disponible pour se fixer à un caillot de fibrine par des liens spécifiques. Il est alors converti

Volume 8 > n°4 > novembre 2013
http://dx.doi.org/10.1016/S1166-4568(13)48448-6

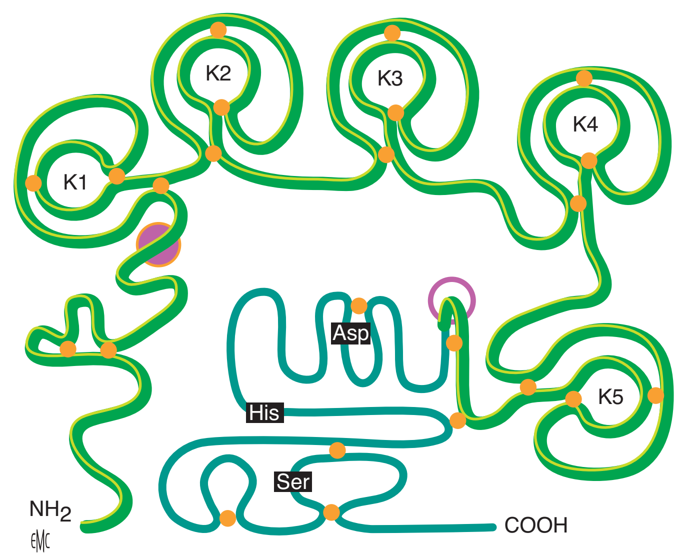


Figure 1. Plasminogène humain. Il est formé d'une chaîne lourde de 560 acides aminés (aa), et d'une chaîne légère de 241 aa. La chaîne lourde possède un glutamate à son extrémité aminoterminale (PAN), et qui est repliée en cinq boucles tenues par des ponts disulfures (*kringles*, par analogie aux gâteaux du même nom) et qui sont les sites de liaison à la fibrine (sites de fixation de la lysine) et à d'autres molécules telles que l'alpha-2-antiplasmine. Après clivage par le t-PA, la plasmine, sérine-protéase active, conserve une chaîne A avec cinq *kringles* et le site de fixation à la fibrine et une chaîne B contenant le site actif reliées par deux ponts disulfures. Asp : aspartate ; His : histidine ; Ser : sérine.

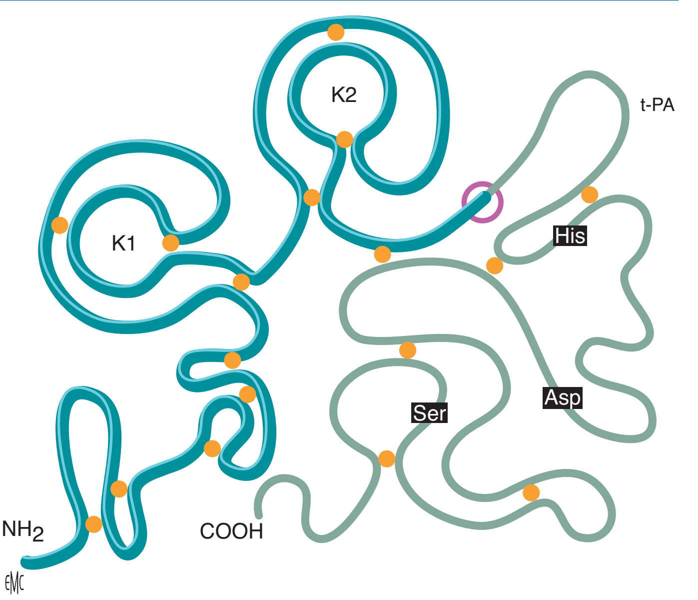


Figure 2. Structure du t-PA. Le t-PA naturel possède deux *kringles* possédant une activité pour la lysine, un domaine *finger* (zone analogue à un domaine de la fibronectine), et un domaine *epidermal growth factor-like* (EGF-*like*), analogue au facteur de croissance. Le site de fixation du t-PA sur le fibrinogène est masqué et ne devient accessible qu'en présence de fibrine. Le t-PA circule pour 80 % sous forme liée à son inhibiteur spécifique, le *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1). Son taux augmente avec certains stimuli (histamine, thrombine, facteur Xa, vasopressine). Asp : aspartate ; His : histidine ; Ser : sérine.

en plasmine active après hydrolyse du lien Arg560-Val 561 par le *tissue plasminogen activator* (t-PA), complexe ternaire à la surface du caillot, ce qui permet à la plasmine d'avoir une action localisée au niveau de la fibrine, qu'elle dégrade en produits de dégradation de la fibrine (PDF) solubles. La libération secondaire des sites lysines par la fibrine partiellement digérée permet la fixation encore plus importante de molécules de plasminogène et de t-PA.

Activateurs physiologiques du plasminogène

- T-PA : c'est le principal activateur du plasminogène, synthétisé par les cellules endothéliales. Il présente une forte affinité pour la fibrine (action mille fois supérieure sur le plasminogène lié à la fibrine que sur le plasminogène circulant) d'où le terme de fibrinospécificité (l'activation du plasminogène en plasmine est localisée à la surface du caillot de fibrine). Sa structure est présentée dans la Figure 2.
- Urokinase : elle est synthétisée par les cellules endothéliales, les monocytes et les macrophages sous forme inactive (pro-urokinase). C'est un agent non fibrinospécifique (peu d'affinité directe pour la fibrine). Elle possède un rôle secondaire dans la thrombolyse intravasculaire, mais permet la dégradation de la matrice extracellulaire (rôle dans l'inflammation, la dissémination métastatique, etc.). Sa structure est représentée dans la Figure 3.
- Système contact : il existe un rôle encore imparfaitement élucidé du système contact sur l'activation de la fibrinolyse. La kallicréine active la pro-urokinase en kinase, et le facteur XII active la thrombolyse.

Inhibiteurs physiologiques du plasminogène

La fibrinolyse est contrôlée par des inhibiteurs du t-PA (*plasminogen activator inhibitor* [PAI]) et/ou de la plasmine (alpha2-antiplasmine).

- Alpha2-antiplasmine : c'est un inhibiteur spécifique immédiat et irréversible de la plasmine libre. Il se fixe sur le site LBS-1 (à lysine) de la plasmine et inhibe son site actif. Il forme également des liaisons covalentes avec les chaînes alpha de la fibrine sous l'action du facteur XIIIa. Il limite de fait la fixation du plasminogène à la fibrine.

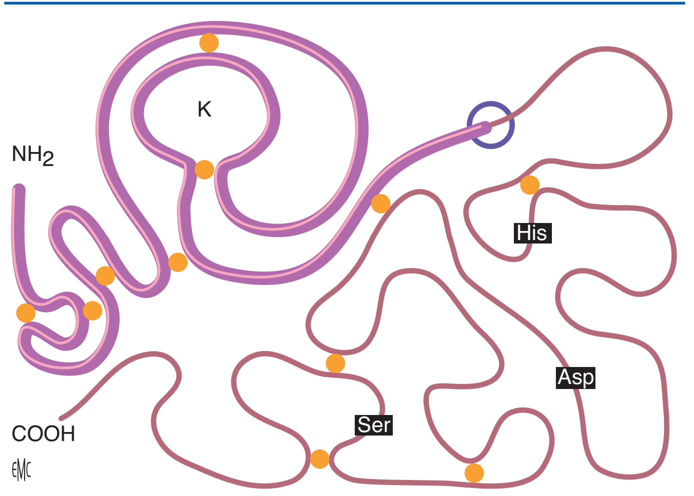


Figure 3. Structure de l'urokinase. La pro-urokinase monocaténaire est transformée en urokinase à double chaînes polypeptidique après clivage par la plasmine. Elle possède un domaine protéasique, un domaine *kringle* et un domaine *epidermal growth factor* (EGF). Asp : aspartate ; His : histidine ; Ser : sérine.

- Alpha2-macroglobuline : c'est un inhibiteur non spécifique et lent de la plasmine.
- PAI : inhibiteur de l'activateur vasculaire du plasminogène. Il inhibe avec une forte affinité l'activateur vasculaire ou tissulaire du plasminogène (t-PA) et l'urokinase (u-PA). Il en existe deux types : le type 1, prédominant, d'origine endothéliale et le type 2, d'origine placentaire. Il prévient une trop forte activité fibrinolytique plasmatique. Il est augmenté dans l'athérosclérose, le diabète, l'insulinorésistance, l'obésité. L'incorporation de PAI dans le caillot prévient une lyse prématurée, et sa phase soluble (tout comme l'alpha2-antiplasmine) évite la dissémination systémique du processus de thrombolyse en inhibant la plasmine et le t-PA libérés du thrombus.

- *thrombin activatable fibrinolysis inhibitor* (TAFI) : cette molécule synthétisée par le foie est transformée en carboxypeptidase-B sous l'action du complexe thrombine–thrombomoduline. Son action carboxypeptidasique élimine les sites C-terminaux de la fibrine sur lesquels se fixent le t-PA et le plasminogène, inhibant ainsi la fibrinolyse.

■ Schéma global de fibrinolyse

(Fig. 4)

Un exemple de progression du front de lyse sur caillot de fibrine reconstitué in vitro est montré dans la Figure 5 (d'après A. Bellemain-Appaix et al. [1]).

■ Agents fibrinolytiques

Les agents fibrinolytiques disponibles et leurs caractéristiques sont résumés dans le Tableau 1. La structure du t-PA et de ses mutants est montrée dans la Figure 6 (d'après E. M. Ohman et al. [2]).

Plusieurs points sont à souligner.

Fibrinospécificité

Elle correspond à l'activation du plasminogène uniquement lié à la fibrine. L'activation du plasminogène circulant (agents non fibrinospécifiques de premières générations) conduit à la lyse du Fg circulant, des facteurs V et VIII de la coagulation et de certaines glycoprotéines plaquettaires (GpIb, GpIIbIIIa) avec un risque hémorragique théoriquement accru. Les agents de deuxième génération ont été développés avec cette recherche de fibrinospécificité (a posteriori, le bénéfice clinique de ces molécules quant à la réduction du risque hémorragique a été décevant, et il semble que ce risque soit plus lié à la lyse du caillot hémostatique qu'à la fibrinolyse systémique).

Demi-vie biologique

Lorsqu'elle est courte, elle impose une perfusion continue. Les agents de troisième génération ont été développés avec le souci d'allonger cette demi-vie (bolus unique), afin de faciliter une administration préhospitalière (le bénéfice de la fibrinolyse est d'autant plus important que son administration est précoce) et d'éviter les réocclusions artérielles précoces par un effet rebond (libération de thrombine du caillot après fibrinolyse, favorisant la thrombose).

Activation de la coagulation

Certaines molécules entraînent une activation de la coagulation, cela suppose une anticoagulation concomitante.

Immunogénicité

Il s'agit d'un inconvénient des premières générations de molécules qui fait courir le risque de réactions allergiques, et suppose de ne pas réinjecter la molécule dans un délai de 6 à 12 mois.

■ Grandes études

Elles sont uniquement citées ici par souci de synthèse et sont détaillées dans chaque partie correspondante.

Agents non fibrinospécifiques

Streptokinase, urokinase (administration en injection intraveineuse et seringue électrique en 1 heure).

- IDM : GISSI-1 (Gruppo italiano per lo studio della sopravvivenza nell'infarto miocardico) [3], ISAM (*intravenous streptokinase in acute myocardial infarction*) [4], ISIS-2 (*international study of infarct survival*) [5], EMERAS (*estudios multicentrico estreptoquinasa Republicas de America del Sur*) [6].
- AVC : ASK (*australian streptokinase*) [7], MAST-I (Multicenter acute stroke trial-Italy study group) [8], MAST-E (Multicenter acute stroke trial-Europe study group) [9].

Agents fibrinospécifiques

- Saruplase, altéplase : administration par injection intraveineuse en seringue électrique.
  - IDM : TIMI-4 (*thrombolysis in myocardial infarction*) [10], GUSTO-1 (*global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries*) [11], GISSI-2 [12], ISIS-3 [13].
  - AVC : ATLANTIS (*alteplase thrombolysis for acute noninterventional therapy in ischemic strokes*) [14], ECASS-1 [15], ECASS-2 (*european cooperative acute stroke study*) [16], NINDS (National Institute of neurological disorders and strokes) [17].
- Rétéplase : double bolus intraveineux.

IDM : RAPID-1 (reteplase angiographic phase international dose-finding study) [18], RAPID-2 (reteplase vs alteplase patency investigation during acute myocardial infarction) [19], INJECT (international joint efficacy comparison of thrombolytics) [20], GUSTO-3 [21].

- Ténectéplase : simple bolus intraveineux.

IDM : ASSENT-1, 2, 3 [22–24], TIMI-10A [25], TIMI-10B [26], EXCTRACT [27].

■ Indications actuelles

Les fibrinolytiques ont été testés dans toutes les situations de fibrinoformation, avec des indications privilégiées pour les grands syndromes thrombotiques occlusifs (cf. infra). Leurs places respectives dépendent des grandes études menées dans chaque indication, avec comparaison des molécules les plus récentes aux plus anciennes, la dernière molécule testée la plus efficace servant de référence, le plus souvent sur des critères de reperfusion. De ce fait, les protocoles d'administration (dose, voie, durée, traitements associés) sont fonction de l'indication posée.

Infarctus du myocarde (SCA ST+)

Objectifs de la fibrinolyse

La reperfusion myocardique (flux angiographique TIMI-3 ou régression du segment ST supérieur à 50 %, tous deux associés à une réduction de la mortalité [2, 28]) doit être le plus précoce possible en raison de la relation largement démontrée entre la durée de l'ischémie et la mortalité [29, 30]. L'angioplastie primaire, lorsqu'elle est possible et accessible dans des délais convenables (inférieurs à 90–120 minutes, en fonction des recommandations entre le premier contact médical et la première inflation de ballon) [31, 32], doit être préférée à la fibrinolyse car elle améliore la survie dans les grands essais comparatif. La méta-analyse de Keeley, qui incluait 23 études randomisées, fibrinolyse versus angioplastie primaire (huit études avec la streptokinase et 15 études avec des agents fibrinospécifiques), a montré que l'angioplastie primaire réduisait les taux de mortalité à court terme (7 contre 9 %, $p = 0{,}0002$) de même que les taux d'IDM (3 contre 7 %, $p = 0{,}0003$) et d'AVC (1 contre 2 %, $p = 0{,}0004$). Ces différences persistent à long terme indépendamment de la molécule testée [33].

Néanmoins, l'angioplastie primaire n'est pas accessible partout dans ces délais, et la fibrinolyse reste dans ce cas le traitement de choix dans les situations ou l'IDM est pris en charge dans les 12 premières heures en l'absence de contre-indication, avec une réduction de la mortalité versus placebo, notamment lorsque l'administration est précoce, le sujet à faible risque hémorragique et l'infarctus étendu. Globalement, pour 100 patients traités, la fibrinolyse évite 30 décès lorsqu'elle est administrée dans les

Tableau 1.
Caractéristiques des différentes générations de fibrinolytiques.

	Nom DCI Dosages	Synthèse	Structure	Propriétés	Demi-vie minimum	Fibrinospécificité	Élimination	Effets 2° Avantages
1°	Streptokinase Streptase® 250/750/1500 × 10^6 UI	Extraction sur filtrats de culture de streptocoques β-hémolytiques groupe C	MM : 47 Kd 3 domaines A, β, γ	Forme un complexe équimolaire avec le plasminogène avec activation en cascade de ce dernier	20	Non	Rénale	Immunogénécité, réaction allergique Hypotension (génération de bradykinine)
	APSAC Anistreplase Éminase®	Complexe de streptokinase et de plasminogène humain acylé	131 Kd	Activation après désacylation	100			Antigénécité
	Urokinase Urokinase Choay® 100–300 000 UphEur	Extraction à partir d'urines et de cultures de cellules embryonnaires humaines	35–55 Kd, 411 aa 3 domaines Protéasique (P) *Kringle* (K) EGF (G)	Activation directe du plasminogène	15	Non	Rénale	Peu immunogène Coût élevé Difficultés de production
2°	Alteplase Rt-PA Actilyse® (Duteplase®) [a] 10, 20, 50 mg 5,8 ; 11,6 ; 29 MU	Molécule recombinante (génie génétique) Production par des cellules CHO	527 aa MM : 70 Kd Glycosylée 4 domaines Protéasique *Kringle* [2] EGF *Finger*	Activité potentialisée par sa liaison à la fibrine (*kringle* et *finger*)	5	Oui	Hépatique	Non immunogène Action fibrinoly-tique > streptokinase Activation de la coagulation
	Pro-urokinase Scu-PA Saruplase Rescueplase®	Gp monocaténaire recombinante produite à partir d'*E. Coli* Hydrolyse in vivo en urokinase double chaîne		Circule lié à son inhibiteur spécifique ; dissocié en présence de fibrine Pro-urokinase monocaténaire inactive Clivage par la plasmine en urokinase double chaîne	9	Oui		Expérience clinique limitée Efficacité = t-PA
3°	Rétéplase r-PA Rapylisine® 10 UI	Molécule recombinante dérivée du t-PA Non glycosylée Produite par *E. Coli*	35 aa MM : 40 Kd 2 domaines : – protéasique – *kringle* [2]	Monocaténaire Suppression des domaines *finger*, EGF et *kringle*-1 de la rt-PA	18	Oui < altéplase (perte du *finger*) Meilleure pénétration dans le caillot	Rénale	Fibrinospécificité intermédiaire entre streptokinase et rt-PA Durée de vie longue : double bolus Non antigénique
	Tenectéplase TNK-tPA Metalyse® 10 000 UI	Molécule recombinante dérivée du t-PA Substitution d'aa sur 3 sites (103 : thr-asp : +glycosylation ; 117 : asp-glu : enlève un site de glycosylation ; site protéasique modifié) Non neutralisée par le PAI-1	MM :70 Kd Déplacement du site de glycosylation Modification du site actif (lys-his-arg-arg remplacées par 4 alanines)		20	Oui ++++ Affinité 14 fois > t-PA Peu d'effet systémique	Rénale	Utilisable en bolus unique Pas de fibrinolyse systémique
	Lanotéplase n-PA	Délétion des domaines *Finger* et EGF du t-PA Substitution d'aa du *kringle*-1 (117 : asp-gly)	MM : 53,5 Kd		37	Oui Plus faible que le t-PA (perte du *finger*)		1 seul bolus

Tableau 1.
(suite) Caractéristiques des différentes générations de fibrinolytiques.

Nom DCI Dosages	Synthèse	Structure	Propriétés	Demi-vie minimum	Fibrinospécificité	Élimination	Effets 2° Avantages
Monteplase Cleactor®	Mutant du t-PA ; substitution d'un aa			23	Oui +++		
Pamiteplase Solinase®	Mutant du t-PA ; délétion du *kringle* 1, mutation au site de clivage par la plasmine			30–47	Oui ++		Activité thrombolytique > t-PA
Staphylokinase	Produit à partir de certaines souches de *Staphilococcus aureus*		Complexe équimolaire avec le plasminogène Complexe staphylokinase–plasmine neutralisé par l'alpha-2-antiplasmine si non fixé à la fibrine	6	Oui +++		Antigénique Recherche de mutants non immunogènes
Activateur du plasminogène de chauve-souris vampire	Forme recombinante d'une protéine salivaire de chauve-souris de vampire			2–8 h	Oui +++		Immunogénécité Ac persistants plusieurs semaines

UI : unité internationale ; APSAC : *anisoylated streptokinase activator complex* ; Scu-PA : *single-chain urokinase-type-plasminogen activator* ; EGF : *epidermal growth factor* ; Gp : glycoprotéines plaquettaires ; aa : acide aminé ; Ac : anticorps ; lys : lysine ; arg : arginine ; gly : glycine ; asp : aspartate ; glu : glutamate ; his : histidine.
[a] Arrêt de commercialisation de la duteplase (non inférieure à la streptokinase).

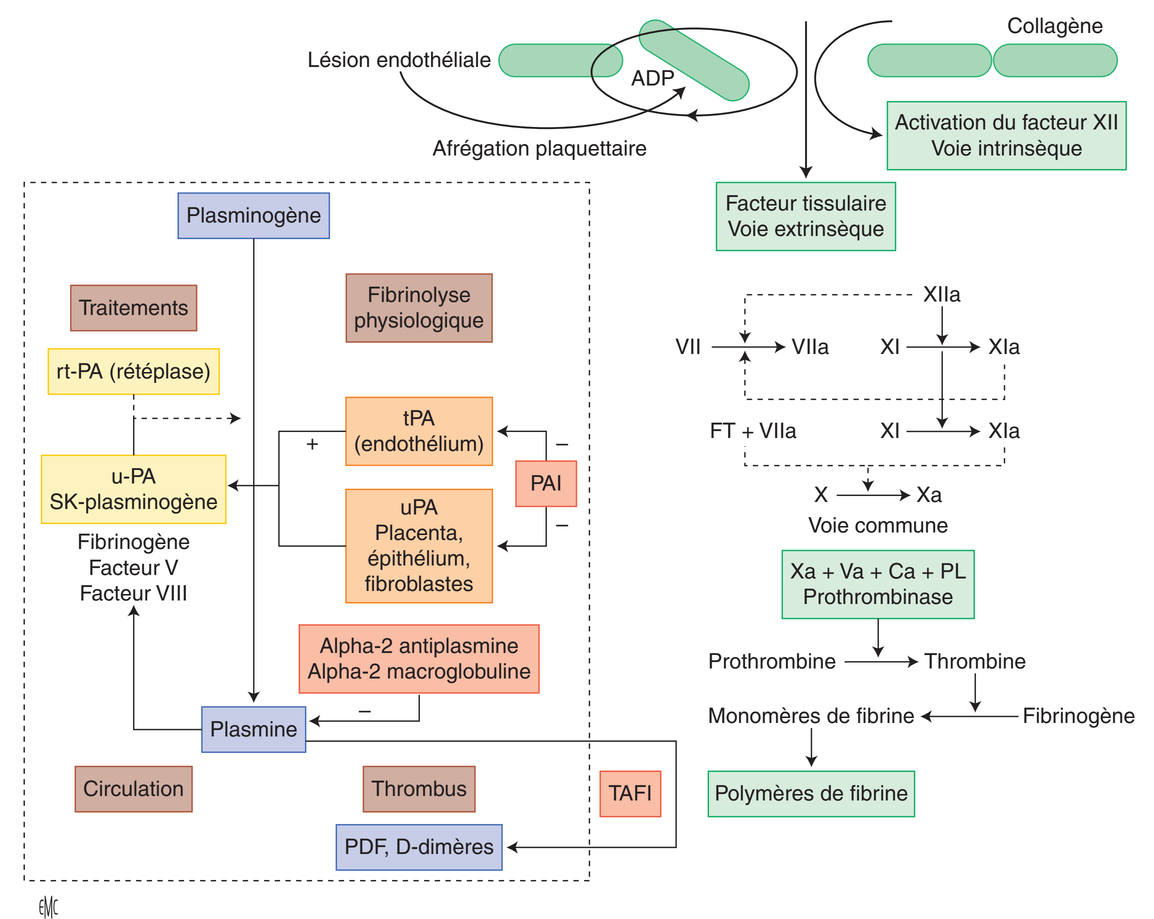


Figure 4. Schéma global de coagulation et de fibrinolyse. Les lésions de l'endothélium vasculaire entraînent la mise à nu du sous endothélium et de son matériel prothrombotique ; l'agrégation plaquettaire est alors mise en œuvre par la voie de l'adénosine diphosphate (ADP), et la cascade de la coagulation par les voies extrinsèques (facteur tissulaire [FT]) et intrinsèque (activation du facteur XII). La voie terminale est l'activation de la prothrombine en thrombine qui clive le fibrinogène en monomères et polymères de fibrine, conduisant à la formation du caillot de fibrine. La présence de thrombine (tout comme d'autres activateurs tels que les cytokines [*tumor necrosis factor*, TNF], les situations de stase veineuse, l'anoxie et l'acidose secondaires à une occlusion vasculaire) stimule la mise en place de la fibrinolyse par la sécrétion de t-PA. PAI : *plasminogen activator inhibitor-1* ; TAFI : *thrombin activatable fibrinolysis inhibitor*.

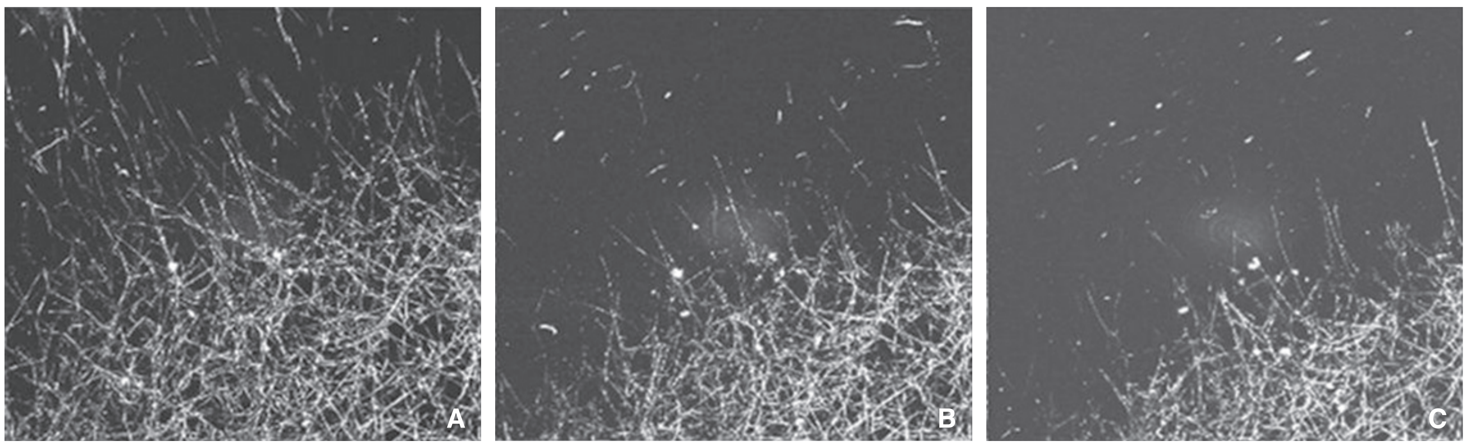


Figure 5. Images de cheminement du front de fibrinolyse de caillot obtenues par microscopie électronique (A à C) (d'après [1]). Reconstructions en 4D (xyzt) : faible magnification (125 × 125 × 125 m^2, z = 20 μm, t = 4 min 39 s).

6 premières heures, 20 décès entre 7 et 12 heures et 10 décès entre 13 et 18 heures après le début de la douleur [34], avec une réduction de mortalité de 44 % dans le 2 premières heures, contre 20 % ensuite [35] (Fig. 7). Le bénéfice net (après prise en compte des événements ischémiques et hémorragiques) doit dans tous les cas être pris en compte. Le principal risque est la complication hémorragique, en particulier intracrânienne. Ce risque est globalement de 3,9 AVC hémorragique pour 1000 patients traités, survenant en grande majorité dans les 24 premières heures, avec une mortalité de 60 % à trois jours [34]. Les facteurs de risque hémorragiques identifiés sont le sexe féminin, l'âge supérieur à 65 ans, le poids inférieur à 70 kg, l'hypertension artérielle (HTA) non contrôlée et des antécédents d'AVC [36]. Les taux d'hémorragies graves non intracrâniennes (comportant un risque vital ou nécessitant une transfusion) sont estimées entre 4 et 13 % (environ sept hémorragies supplémentaires pour 1000 patients traités) [21, 23, 37].

Considérant la réduction des événements ischémiques et le surrisque hémorragique, il existe un bénéfice net démontré de la fibrinolyse dans les 12 premières heures suivant la survenue d'un

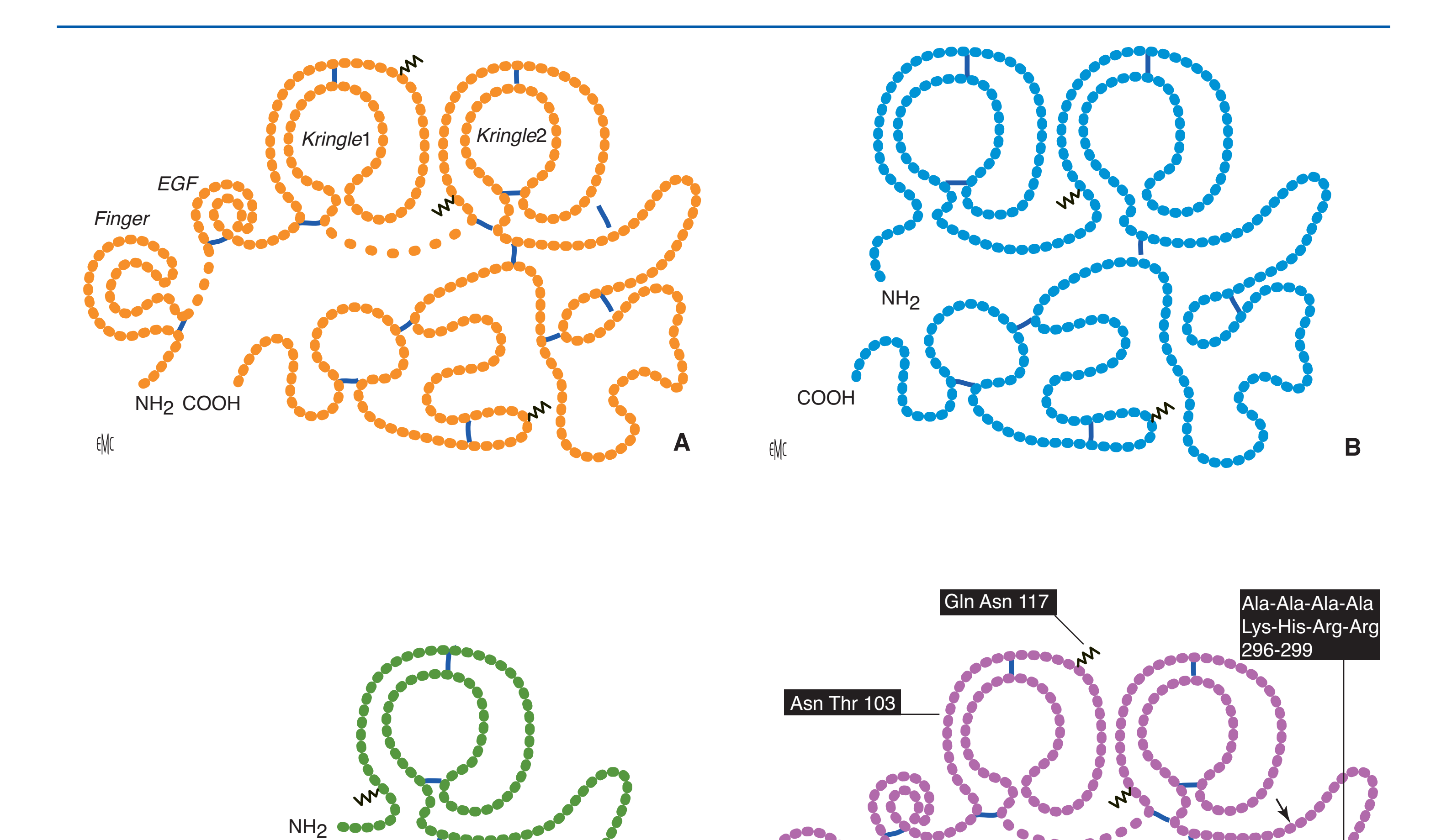


Figure 6. Structure du t-PA et de ses mutants (d'après [2]). EGF : *epidermal growth factor* ; His : histidine ; Lys : lysine ; Ala : alanine ; Arg : arginine.
A. t-PA.
B. n-PA.
C. r-PA.
D. TNK-PA.

IDM. L'étude CAPTIM a montré qu'une administration préhospitalière de fibrinolytiques (rt-PA) avant le transfert vers un centre d'angioplastie permet, des résultats de morbimortalité similaires, voire meilleurs que ceux de l'angioplastie primaire en réduisant au minimum ce délai (réduction de la mortalité de toutes causes à cinq ans dans le sous-groupe traité dans les deux premières heures : 5,8 versus 11,1 %, $p = 0,04$) [38].

Considérations statistiques

Les premières études menées avec la streptokinase étaient des études de supériorité contre placebo (aspirine et héparines seules utilisées comme référence depuis ISIS-2 [5]). Les nouvelles classes de fibrinolytiques, ou leurs différents modes d'utilisation, ont été comparés aux meilleures molécules testées au moment des études, avec un objectif de non-infériorité. Les seuils de non-infériorité prédéfinis sont soit une différence absolue de mortalité de 1 % (la moitié du bénéfice absolu de 2 % de réduction de mortalité avec la streptokinase versus placebo [3]), ou relatif de 14 %, soit un odds ratio (OR) inférieur à 1,5 (réduction de moins de 50 % au minimum de la mortalité comparativement à la molécule contrôle). Les seuils concernant la comparaison de différents modes d'administration sont plus stricts.

Critères d'évaluation de l'efficacité et de sécurité

- La reperfusion angiographique : le flux TIMI-3 dans les artères coronaires épicardiques a été le premier critère de jugement de l'efficacité des traitements fibrinolytiques et a permis leur essor dans les années 1980. Le lien entre l'amélioration du flux TIMI et la mortalité a été démontré [39]. La prise en compte de la microcirculation, évaluée par les score de *blush*, a néanmoins progressivement supplanté le simple flux épicardique.
- La résolution du sus-décalage du segment ST (reperfusion électrique) : bien que le délai exact d'évaluation de la résolution du segment ST ne soit pas connu, l'amplitude de cette résolution est clairement et linéairement associée à la survie à 30 jours (par exemple, dans l'étude INJECT, les taux de mortalité à 30 jours étaient respectivement de 2,5, 4,3 et 17,5 % pour des résolutions du sus-décalage supérieures ou égales à 70, 31–69 % et inférieures à 30 % [4]). Cette résolution reflète à la fois le flux épicardique de la microcirculation coronaire et de la circulation collatérale.
- La mortalité : avec mise en évidence des facteurs prédictifs de décès après fibrinolyse (Tableau 2).
- Les hémorragies intracrâniennes : principal risque de la fibrinolyse, les facteurs prédictifs sont là aussi connus (cf. supra et

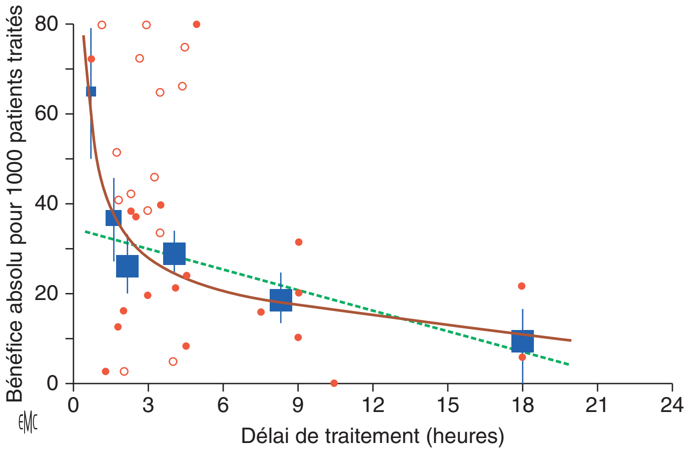


Figure 7. Réduction absolue de mortalité en fonction du délai de fibrinolyse (d'après [35]). Le bénéfice de la fibrinolyse est d'autant plus important que le délai entre le début de la douleur et l'initiation du traitement est court : 65/1000 vies gagnées dans la première heure, 37/1000 entre 1 heure et 2 heures, 26/ 000 entre 2 et 3 heures, et 29/1000 entre 3 et 6 heures, avec une relation non linéaire entre le délai de traitement et la réduction de mortalité sur 1000 patients traités (19·4–0·6x + 29·3x_1). La réduction de la mortalité est beaucoup plus importante dans les deux premières heures : 44 % (IC 95 % ; 32–53 %) versus 20 % (IC 95 % ; 15–25 % ; $p = 0{,}001$).

Tableau 2.
Facteurs prédictifs de mortalité à 30 jours (d'après [40]) et d'hémorragie intracrâniennes (d'après [36]) après fibrinolyse pour infarctus du myocarde (estimations faites à partir de l'étude GUSTO-1 [11]).

Prédicteurs de mortalité 30 jours après fibrinolyse	Prédicteurs d'hémorragie intracrânienne après fibrinolyse
Âge	Âge
Pression artérielle systolique	Poids
Classe Killip	Antécédent d'AVC
Fréquence cardiaque	Pression artérielle diastolique
Localisation de l'IDM	Association alteplase–streptokinase
Antécédent d'IDM	Hypertension artérielle
Taille	Protocole alteplase accéléré
Délai de traitement	Pression artérielle systolique
Diabète	
Poids	
Tabac	
Type de fibrinolytique	
Antécédent de pontages	
Hypertension artérielle	
Antécédent d'AVC	

IDM : infarctus du myocarde ; AVC : accident vasculaire cérébral.

Tableau 2). L'importance d'un niveau strict d'anticoagulation a aussi été mise en évidence (meilleure fourchette de temps de céphaline activée [TCA] = 50–75 secondes sous héparine non fractionnée [HNF] entre 6 heures et 24 heures).

Molécules testées

Elles sont présentées dans l'ordre chronologique de leur évaluation avec les principaux résultats des grandes études dans le Tableau 3.

Les dernières molécules testées, si elles n'ont pas montré de bénéfice net par rapport au protocole t-PA accéléré, ont pour intérêt une administration en simple ou double bolus qui permet de diminuer le délai d'administration (préhospitalier : réduction de 19 % de la mortalité comparativement à l'administration intra-hospitalière [40]), les erreurs de dosage ou de durée d'administration [41]. Ces bénéfices se retrouvent dans la réduction des taux d'hémorragie intracrâniennes d'un facteur 2-3 [42], des taux de mortalité qui en découle (12 % d'erreurs dans GUSTO-1 avec l'altéplase ou la streptokinase avec une surmortalité de près de 50 % dans ces sous-groupes).

Traitements concomitants

Ils associent une bithérapie anti-agrégante (aspirine et inhibiteur des récepteurs P2Y12) et un antithrombotique (HNF ou héparine de bas poids moléculaire [HBPM] ou anti-Xa dont le type et le délai d'administration dépend du fibrinolytique employé) (Tableau 4). Le clopidogrel était le seul anti-P2Y12 recommandé jusqu'à présent. L'étude PLATO avec le ticagrelor et les recommandations européennes qui ont suivi sa publication ont rendu possible (dès que la molécule sera disponible sur le marché français) l'emploi de ce dernier (dose de charge de 190 mg per os, puis 80 mg deux fois par jour) dans cette indication (ce qui n'est pas le cas du prasugrel) [43–45].

Quand et comment faire une angioplastie ?

En cas de succès de la fibrinolyse

La coronarographie et l'angioplastie coronaire doivent être faites dans les 3 à 24 heures après la fibrinolyse selon les recommandations européennes (risque prothrombotique immédiat, risque de réocclusion artérielle après 24 heures). Un transfert immédiat après fibrinolyse vers un centre d'angioplastie coronaire pour une angioplastie systématique entraîne une diminution des événements ischémiques à 30 jours (décès, réinfarctus, récurrence ischémique, insuffisance cardiaque et choc cardiogénique) comparativement à une angioplastie faite secondairement (11 versus 17,2 %, $p = 0{,}004$) dans une méta-analyse [46]. Ces résultats ont été confirmé par les études CARESS-in-MI et GRACIA-1 [47, 48].

En cas d'échec de la fibrinolyse

Il faut faire une angioplastie de sauvetage. L'échec de la fibrinolyse est défini par une régression du sus-décalage du segment ST inférieur à 50 % de sa valeur de base 90 minutes après la fibrinolyse et/ou la persistance de douleurs thoraciques. Il sous-entend que l'artère n'est pas rouverte. L'angioplastie de sauvetage doit dans ce cas être réalisée dans les plus brefs délais. En cas d'impossibilité, une stratégie de seconde fibrinolyse (sauf une réadministration de streptokinase) peut être envisagée. Cette stratégie est associé à un taux de mortalité à 30 jours de 11 %, similaire à une stratégie de revascularisation (angioplastie ou chirurgie) et meilleure qu'une stratégie conservatrice (28 % de mortalité) [49]. Néanmoins, l'étude REACT a clairement montré la supériorité de l'angioplastie de sauvetage dans ce cas (survie sans événements à six mois : 84,6 % dans le groupe angioplastie de sauvetage, contre 70,1 % dans le groupe stratégie conservatrice et 68,7 % dans le groupe seconde fibrinolyse, $p = 0{,}004$) [50]. Ces résultats ont été confirmés dans une méta-analyse [51].

Angioplastie facilitée ?

Le terme se rapporte aux angioplasties des SCA ST$^+$ pour lesquels une administration de molécules destinées à faciliter la reperfusion (prétraitements) est faite en amont de l'angioplastie de façon systématique, quel que soit le délai avant l'accès à celle-ci. Elle regroupe l'administration d'anti-GpIIbIIIa, de fibrinolytiques à pleine dose ou demi-dose et l'association anti-GpIIbIIIa et fibrinolytiques. Pour ce prétraitement, toutes les études et méta-analyses montrent les résultats suivants :

- les fibrinolytiques à pleine dose sont à proscrire : dans l'ensemble des études incluant l'étude ASSENT-4 PCI qui évaluait l'apport d'une fibrinolyse préalable en cas d'angioplastie primaire impossible dans les temps, alors que le taux de reperfusion avant l'angioplastie est supérieur dans le bras facilité (37 versus 15 %), il n'y a pas de différence en termes de reperfusion après angioplastie (89 versus 88 %). De plus, il y a une augmentation des taux d'hémorragies intracrâniennes (0,7 versus 0,1 %), d'hémorragies graves (7 versus 5 %), de réinfarctus

Tableau 3.
Principaux résultats des études de morbimortalité avec les fibrinolytiques testés dans l'infarctus du myocarde.

Fibrinolytique	Artère ouverte	Mortalité	Hémorragies intracrâniennes	Bénéfice net
Contrôle	Méta-analyse [43] 15 % à 60 min 21 % à 90 min 23 % entre 2–3 h 20–60 % entre j1 et j21			
Streptokinase	Méta-analyse [43] : – 44 % à 60 min – 48 % à 90 min – 72 % entre 2–3 h – 75–85 % entre j1et j21	Vs placebo : GISSI-1 [3] : −18 % (j14–j21 : 10,7 % vs 13 %, $p = 0{,}002$) maintenue à 12 mois, effet temps dépendant ISAM [4] : −11 % j21, NS ISIS-2 [5] : −25 % j35 (9,2 vs 12 %, $p < 0{,}001$), effet synergique avec l'aspirine (−42 %), effet temps dépendant EMERAS [6] : NS (administré entre 6–24 h) : 11,2 vs 11,8 % à j35	Méta-analyse [34] : – 4/1000 patients traités – 50 % de mortalité – 25 % de séquelles	< H12
Altéplase	Protocole sur 3 h TIMI-1 : 70 % à 90 min Méta-analyse [43] : – 57 % à 60 min – 70 % à 90 min – 73 % entre 2 et 3 h 80–84 % entre j1–j21 Protocole 90 min [44] [a] : – 69 % à 90 min – 78 % j1 73 % j3–j21 GUSTO-1 [11] : meilleure à 90 min TIMI-4 [45] : 78 % à 60 min vs 60 % APSAC	Vs streptokinase, HNF s.c. : études négatives GISSI-2 [12], ISIS-3 [13] (duteplase) Altéplase accéléré + HNF i.v. vs streptokinase + HNF (i.v./s.c.) GUSTO-1 [11] : −14 % relative j30, −1 % absolue, 10/1000 vies additionnelles gagnées vs streptokinase (+40 %) Altéplase accéléré + HNF i.v. vs APSAC + HNF i.v. TIMI-4 [45] : 2,2 vs 8,8 % à 6 semaines, $p = 0{,}02$ Double bolus : plus d'hémorragies IC [46, 47]	GUSTO-1 [11] : 0,7 vs 0,5 % sous streptokinase (0,9 % sous traitement combiné)	+ Meilleur en cas de haut risque (IDM antérieurs) Reperfusion plus rapide avec protocole accéléré et HNF i.v. survie augmentée 24 h à 30 j [10, 48]
Retéplase	RAPID-1 [18] : 63 % à 90 min Vs 49 % t-PA (protocole 3 h) RAPID-2 [19] 61 % à 90 min (2 bolus 10 UI) Vs 45 % t-PA accéléré	Vs altéplase RAPID trials [18, 19] : 3,1 vs 8,4 % Vs altéplase accéléré (IDM < 6 h) GUSTO-3 [21] : 7,47 vs 7,24 % (NS) Vs streptokinase INJECT [20] : 9 vs 9,5 % à 35 j : non-infériorité	Idem altéplase [21]	Conclusion de GUSTO-3 : pour démontrer une supériorité de mortalité (1 %), il faut une améliorationTIMI-3 > 20 %
Ténectéplase	TIMI-10A [25] : 57–64 % à 90min avec bolus de 30–50 mg TIMI-10B [26] : 54,6 % à 90 min sous 30 mg TNK-PA 65,8 % sous 50 mg 40 mg = t-PA accéléré 63 % si bolus 0,5 mg/kg	Vs alteplase accéléré ASSENT-2 [23] : IDM < 6 h TNK-tPA 0,53 mg/kg 6,17 vs 6,15 % équivalence Bénéfice supérieur si délais > 4 h vs altéplase (firbinospécificité +)	TIMI-10B et ASSENT-1 avec doses réduites de HNF (bolus 4000–5000 UI si poids ± 67 kg, puis perfusion de 800–1000 UI/h) : 0,77 %, idem altépase Hémorragies majeures : 1,3 vs 7 % ASSENT-2 [23] : 0,93 vs 0,94 % Hémorragies majeures : 4,7 vs 5,9 % ($p = 0{,}0002$)	Importance : – d'un bolus adapté au poids (TIMI-10B [26] et ASSENT-1 [24]) sur les hémorragies et le TIMI-3 – des doses adaptées de HNF Efficacité identique, moins d'hémorragies majeures vs rt-PA
Urokinase, scu-PA, n-PA, staphylokinase : testées et non recommandées dans l'IDM				

IDM : infarctus du myocarde ; vs : versus ; j : jour ; i.v. : injection intraveineuse ; s.c. : injection sous-cutanée ; HNF : héparine non fractionnée ; TNK : ténectéplase ; APSAC : *anisoylated streptokinase activator complex*.
[a] Significativement mieux qu'avec le protocole long dans l'étude, la streptokinase et l'anistréplase.

(6 versus 4 %), de revascularisations urgentes du vaisseau cible (7 vs 3 %), et une tendance à une mortalité plus importante à moyen terme (5 vs 3 %) [52, 53]. Cette stratégie est donc abandonnée ;

- l'association lytiques demi-dose + anti-GpIIbIIIa est à proscrire. L'étude FINESSE avec la rétéplase a montré un surcroît d'hémorragies avec une tendance non significative vers une réduction des événements ischémique (résolution du ST : 43,9 versus 31 %, $p = 0{,}01$; critère composite décès, TV, insuffisance cardiaque à 90 jours : 9,8 versus 10,7 %, $p = 0{,}55$; décès à 90 jours, 5,2 versus 4,5 %, $p = \text{NS}$) comparativement à l'administration d'anti-GpIIbIIIa juste avant l'angioplastie [54]. Néanmoins l'étude FINESSE n'a pas eu la puissance nécessaire pour démontrer un bénéfice clinique ;
- les anti-GpIIbIIIa seuls en facilitation : les résultats sont mitigés. L'étude FINESSE n'a pas démontré de bénéfice clinique de cette stratégie par rapport aux GPIIbIIIa avant l'angioplastie, alors que les méta-analyses ont montré un bénéfice en termes de reperfusions angiographiques et/ou électriques, mais toujours sans traduction clinique [54]. Cette stratégie est encore utilisée dans certains centres, notamment en préhospitalier, mais elle n'est pas recommandée par les sociétés savantes.

Embolie pulmonaire

La thrombolyse permet d'augmenter l'index cardiaque de 15 à 80 % avec une baisse des pressions artérielles pulmonaires de 30 à 40 % dans les 3 à 72 heures de traitement [55, 56] pour une

Tableau 4.
Type, posologie, mode d'administration et traitements associés des fibrinolytiques selon l'indication.

Indication	Thrombolytique	Dose	Traitements associés
SCA ST+ [a] IA	Streptokinase (SK)	1,5 millions UI i.v. SE : 30–60 min	Aspirine : 150–325 mg p.o. ou 250–500mg i.v., puis 75–100 mg/j p.o. Clopidogrel : 300 mg ou 75 mg si > 75 ans Anticoagulation : – enoxaparine (IA, IIaB avec SK) bolus i.v. 30 mg, puis s.c. après 15 min : 1mg/kg/12 h jusqu'à la sortie ou maximum 8 j ; si > 75 ans : pas de bolus, dose s.c. 0,75 mg/kg/12 h ; si Cl créatinine < 30 ml/min : sur 24 h – sinon HNF [b] bolus i.v. 60 UI/kg (< 4000 UI) puis i.v.SE 12 UI/kg (maximum 1000 UI/h) et TCA H3 = 50–70 s pendant 24–48 h – si SK : fondaparinux possible si créatinine < 265 μmol/l : bolus 2,5 mg i.v., puis s.c. H24 : 2,5 mg/24 h (IIaB) : jusqu'à sortie ou maximum 8 j
	Altéplase (t-PA)	15 mg bolus i.v., puis 0,75 mg/kg sur 30 min, puis 0,5 mg/kg sur 60 min i.v. SE Total maximal 100 mg	
	Rétéplase (r-PA)	2 bolus de 10 UI à 30 min d'intervalle	
	Ténectéplase (TNK-tPA)	Bolus unique selon le poids : – < 60 kg : 30 mg – 60–70 kg : 35 mg – 70–80 kg : 40 mg – 80–90 kg : 45 mg – ≥ 90 kg : 50 mg	
EP	Streptokinase (SK)	250 000 UI i.v.SE sur 30 min Puis 100 000 UI/h 12–24 h Schéma accéléré : 1,5 million UI sur 2 h	HNF : débuter après arrêt de la fibrinolyse, avec TCA < 2 témoin et relais immédiat par AVK
	Urokinase	400 UI/kg sur 10 min i.v.SE, puis 4400 UI/kg 12–24 h Schéma accéléré : 3 millions UI sur 2 h	
	Rt-PA	100 mg sur 2 h ou 0,6 mg/kg sur 15 min (maximum 50 mg)	HNF à débuter simultanément
Ischémie aiguë de IDM	Thrombolyse in situ	Dose, type non consensuels	HNF [78]
AVCI	< 3 h : thrombolyse systémique Altéplase (t-PA)	0,9 mg/kg, maximum 90 mg, 10 % en bolus, 90 % en perfusion de 1 h	Aspirine et HNF : pas avant 24 h suivant la thrombolyse
	< 6h : intra-artérielle Occlusion artère cérébrale moyenne	R-pro-urokinase : non consensuel	HNF simultanée

SCA ST : syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST ; HNF : héparine non fractionnée ; EP : embolie pulmonaire, AVCI : accident vasculaire cérébral ischémique ; j : jour ; i.v. : injection intraveineuse ; s.c. : injection sous-cutanée ; UI : unité internationale ; AVK : antivitamine K ; TCA : temps de coagulation ; IDM : infarctus du myocarde.

[a] En l'absence d'angioplastie primaire disponible dans les temps (2 heures), préférer un agent fibrinospécifique [29] et une administration préhospitalière (IIaA).

[b] À débuter avant fibrinolyse en cas d'utilisation d'alteplase de reteplase et de TNK-tPA ; sous SK : attendre au moins 4 heures, avec TCA < 2 fois le témoin avant de commencer la perfusion.

embolie pulmonaire avec choc cardiogénique ou hypotension artérielle. Une grande majorité des patients traités (92 %) sont répondeurs au traitement (amélioration hémodynamique et échographique) [57], avec d'autant plus d'efficacité que la fibrinolyse est précoce (< 48 heures). La fibrinolyse reste néanmoins efficace dans les 6 à 14 jours du début de l'embolie pulmonaire [58], essentiellement sur des critères cliniques, alors que la réversibilité de l'obstruction et des résistances vasculaires a été démontré uniquement dans la première semaine [59].

Plusieurs molécules ont été testées dans cette indication :

- la streptokinase et l'urokinase sont aussi efficace l'une que l'autre en perfusion intraveineuse de 12 à 24 heures [60] ;
- le rt-PA sur 2 heures est aussi efficace que l'urokinase sur 12 à 24 heures, mais avec une amélioration angiographique et hémodynamique plus précoce. Elle est en revanche supérieure à la streptokinase sur 12 à 24 heures et aussi efficace que la streptokinase aux mêmes doses sur 2 heures [61, 62]. Le rt-PA en perfusion courte de 0,6 mg/kg sur 15 minutes paraît non inférieur au protocole de 100 mg sur 2 heures (tendance à une amélioration plus rapide, mais un sur-risque hémorragique [63, 64]). La perfusion locale de rt-PA dans l'artère pulmonaire n'a pas montré d'efficacité et de sécurité supérieure à la voie intraveineuse ;
- la retéplase en deux bolus de 10 UI administrés à 30 minutes d'intervalle est aussi efficace sur le plan hémodynamique que l'altéplase [65] ;
- la ténectéplase semble également sûre et efficace, mais avec des données qui sont insuffisantes pour garantir son utilisation courante [66].

De même que pour l'IDM, le risque hémorragique doit être pris en considération. Celui-ci est de l'ordre de 13 % pour complications hémorragique graves et de 1,8 % pour les hémorragies intracrâniennes [67], chiffre qui tend à diminuer depuis la confirmation par imagerie non invasive de la réalité des embolies pulmonaires avant traitement [68].

Chez des patients stables présentant un cœur pulmonaire aigu, les études échographiques ont démontré une amélioration nette du retentissement sur le ventricule droit et de la morbimortalité [67], mais il existe des risques d'accidents hémorragiques peu tolérables dans ce cas et qui donc décommandent l'utilisation des fibrinolytiques en l'absence de choc cardiogénique.

La fibrinolyse reste le traitement de choix réservée aux embolies pulmonaires à haut risque avec un état de choc cardiogénique ou une hypotension artérielle persistante, situation où le pronostic vital immédiat rend relatives certaines contre-indications avancées dans l'IDM. Elle peut être discutée dans les embolies pulmonaires à risque intermédiaire après évaluation du risque hémorragique (recommandations ESC 2008 [69]).

Les schémas de fibrinolyse sont rapportés dans le Tableau 4.

Comme pour l'IDM, l'héparine ne doit pas être administrée en même temps que pour les agents non fibrinospécifiques (streptokinase et urokinase), et peut l'être avec l'altéplase, la rétéplase et la ténectéplase.

À titre indicatif, dans certains cas de thromboses veineuses massives, extensives et compliquées une fibrinolyse pourrait être discutée.

Accident vasculaire cérébral ischémique

Les premières études menées avec la streptokinase et l'urokinase [7–9] et leur méta-analyse [70] ont montré un sur-risque hémorragique important sans bénéfice en termes de survie, et

Tableau 5.
Critères d'éligibilité des patients présentant accident vasculaire ischémique pour un traitement par rt-PA, d'après les recommandations de l'ASA [71].

Diagnostic d'AVC ischémique entraînant un déficit neurologique évaluable
Les signes neurologique ne doivent pas disparaître spontanément
Les signes neurologiques ne doivent pas être mineurs ou isolés
Le traitement des patients ayant un déficit neurologique majeur doit être prudent
Les symptômes ne doivent pas suggérer une hémorragie sous-arachnoïdienne
Apparition des symtômes moins de 3 heures avant le début du traitement
Absence de traumatisme cérébral ou d'AVC dans les 3 derniers mois
Absence d'infarctus du myocarde dans les 3 derniers mois
Absence d'hémorragie gastro-intestinale ou urinaire dans les 21 derniers jours
Absence d'acte chirurgical majeur dans les 14 derniers jours
Absence de ponction artérielle dans un site non compressible dans les 7 derniers jours
Absence d'antécédent d'hémorragie intracrânienne
Pression artérielle non élevée (systolique < 185 mm Hg et diastolique < 110 mm Hg)
Absence de saignement actif ou de traumatisme aigu (fracture) à l'examen
Pas de traitement anticoagulant oral ; s'il y a un traitement anticoagulant oral : INR ≤ 1,5
En cas d'administration d'héparine dans les 48 dernières heures, tests de coagulation normaux
Plaquettes ≥ 100 000/mm^3
Glycémie ≥ 2,7 mmol/l (0,5 g/l)
Pas de crise convulsive avec déficit neurologique résiduel
Le scanner cérébral ne montre pas d'infarctus multilobaire (pas d'hypodensité > 1/3 hémisphère cérébral)
Le patient ou son entourage comprennent les risques et bénéfices possibles du traitement

AVC : accident vasculaire cérébral ; INR : *international normalized ratio*.

donc initialement contre-indiqué l'utilisation de la fibrinolyse dans les AVC ischémiques.

Les essais avec l'altéplase en injection intraveineuse (ATLANTIS-B [14], NINDS [17]) ont été concluants en faveur de celle-ci, en termes de morbidité et de réduction du handicap, lorsqu'elle est utilisé dans les 3 premières heures (90 minutes pour NINDS) de l'AVC ischémique, après vérification de l'absence d'hémorragie à l'imagerie cérébrale et en l'absence de contre-indication (30 % de probabilités de n'avoir aucune séquelle, ou des séquelles mineures à trois mois, au prix d'un surcroît d'hémorragies intracrâniennes : 6,4 versus 0,6 %), mais sans différence de mortalité (Tableau 5) [71]. Les études ECASS-1 et 2, dans lesquelles le délai était de 6 heures ont quant à elles été non concluantes, soulignant l'importance du délai précoce d'administration dans le rapport bénéfice/risque [15, 16]. Néanmoins, l'analyse en fonction de la durée de l'ischémie montre que le bénéfice peut être étendu aux AVC de moins de 4 à 5 heures.

La thrombolyse in situ par voie intra-artérielle avec de la r-pro-urokinase dans les AVC ischémiques de moins de 6 heures liés à une occlusion de l'artère cérébrale moyenne a montré son efficacité, et peut également être proposée au-delà de 6 heures pour les AVC du tronc basilaire, étant donné leur gravité extrême.

Ces prescriptions doivent être faites par des neurologues ou des médecins détenteurs des diplômes et formations appropriés des unités d'urgences neurovasculaires, ou alors après leurs avis favorable.

Occlusion artérielle périphérique [72]

L'administration systémique dans cette indication ne permet une désobstruction artérielle que dans 40 % des cas, et au prix d'une augmentation importante des hémorragies majeures [73].

Le bénéfice a été démontré par voie intra-artérielle, au contact du caillot, dans les deux semaines suivant l'occlusion, et paraît supérieur avec l'urokinase et le rt-PA qu'avec la streptokinase. Le bénéfice par rapport à la chirurgie semble limité aux occlusions très précoces (risque opératoire) et/ou aux occlusions très distales (inaccessibles à la chirurgie). Les protocoles d'administration ne sont pas standardisés et plusieurs types de molécules ont été testées avec succès, cela d'autant plus que l'administration est précoce et associée à une thrombectomie mécanique [74].

Occlusion de cathéters veineux centraux

Sans que cette indication soit consensuelle, l'administration locale de doses réduites (altéplase 2 mg × 2, urokinase 5000–10 000 UI × 3) permet de recanaliser les cathéters centraux occlus.

Fibrinolyse intrapleurale

Elle peut être envisagée pour éviter une thoracotomie dans les épanchements pleuraux (hémorragiques ou infectieux) après échec d'un drainage bien conduit et avec des images de compartimentation à l'imagerie. Aucun schéma n'est consensuel (en général : 100 ml de sérum physiologique contenant 100 000 UI d'urokinase ou 250 000 UI de streptokinase à instiller via le drain, puis clampage de 3 à 12 heures, puis mise en aspiration pendant 12 à 24 heures de −5 à −20 cm H_2O, à répéter de façon quotidienne jusqu'au recueil d'une quantité de liquide de drainage inférieure à 50 ml).

■ Cas particulier de la grossesse

Plusieurs cas de thrombolyse au cours de la grossesse ont été publiés, la majorité pour embolie pulmonaire massive ; la streptokinase est l'agent le plus utilisé bien que le rt-PA puisse l'être car ne passant pas la barrière placentaire. Les complications hémorragiques sont de l'ordre de 8 % [75], essentiellement au niveau placentaire, et la perte fœtale de 6 % [76].

La fibrinolyse doit être réalisée dans les cas engageant immédiatement le pronostic vital maternel, sans alternative thérapeutique (privilégier l'angioplastie primaire dans l'IDM) [69].

La HNF doit être commencé à distance de la streptokinase, sans dose de charge, avec une perfusion de 18 UI/kg/h et relayée par de la HBPM (avec surveillance de l'anti-Xa) dès que l'état hémodynamique est stabilisé [77].

■ Contre-indications

Elles sont répertoriées dans le Tableau 6.

■ Traitements adjuvants

L'objectif est de prévenir la réocclusion vasculaire secondaire au phénomène prothrombotique postfibrinolyse (libération de thrombine du caillot, d'autant plus que les agents sont fibrinospécifiques). La thrombine active la transformation du Fg en fibrine, active le facteur XIII qui stabilise le caillot. Les antithrombiniques sont donc indispensables (héparines, hirudine ou pentasaccharides).

Aspirine

Dose de charge puis d'entretien (Tableau 4) : diminue le risque de réocclusion et de fait la mortalité à deux ans de 15 % sans surrisque hémorragique majeur [5].

Tableau 6.
Contre-indications générales à un traitement fibrinolytique (d'après [32]).

Absolues	Relatives
AVC hémorragique ou de type inconnu, quel que soit l'ancienneté AVC ischémique < 6 mois Traumatisme ou néoplasie du SNC Traumatisme/chirurgie crânienne < 3 semaine Hémorragie gastro-intestinale < 1 mois Maladie hémorragique connue Dissection aortique Ponctions non compressibles (PBH, lombaire)	AIT < 6 mois Anticoagulation orale Grossesse évolutive, post-partum < 1 semaine HTA réfractaire (PAS > 180 mm Hg et/ou PAD > 110 mm Hg) Pathologie hépatique sévère Endocardite infectieuse Ulcère peptique actif Massage cardiaque externe pour arrêt réfractaire

AVC : accident vasculaire cérébral ; SNC : système nerveux central ; PBH : ponction biopsie hépatique ; HTA : hypertension artérielle ; AIT : accident ischémique transitoire ; PAD : pression artérielle diastolique ; PAS : pression artérielle systolique.

Inhibiteurs du récepteur P2Y12

Dans le cas des IDM, le clopidogrel (300 mg de dose de charge, puis 75 mg par jour chez les moins de 75 ans) diminue le critère composite décès, réinfarctus et revascularisation du vaisseau cible à 30 jours dans l'étude CLARITY (*clopidogrel as adjunctive reperfusion therapy*) versus placebo après fibrinolyse, et est donc recommandé dans cette indication [78]. Le ticagrelor pourra également être donné dans cette indication, dès qu'il sera disponible sur le marché [43, 44].

Anticoagulation

- HNF : son indication est indiscutable pour les agents fibrinospécifiques [19, 79], la HNF doit être débutée en amont de la fibrinolyse ; elle est en revanche moins démontrée avec la streptokinase ; elle doit dans ce cas être débutée de façon retardée (une fois le TCA inférieur à deux fois le témoin) avec surveillance étroite du TCA (Tableau 4).
- HBPM : l'énoxaparine permet une réduction des taux de décès et de réinfarctus à 30 jours, comparativement à la HNF dans l'IDM, au prix d'un surcroît d'hémorragies, mais avec un bénéfice net favorable à condition de réduire les doses chez les sujets âgés de plus de 75 ans et les insuffisants rénaux (Cl < 30 ml/min) ; études ASSENT-3 avec la ténectéplase [22, 80], EXTRACT-TIMI 25 avec des agents fibrinospécifiques et la streptokinase [27].
- Fondaparinux (anti-Xa direct) : l'étude OASIS-6 a montré un bénéfice du fondaparinux à faibles doses sur la réduction des taux de décès et de réinfarctus par rapport à la HNF ou au placebo chez les patients ayant présenté un IDM fibrinolysé sans sur-risque hémorragique [81].
- Hirudine : l'intérêt comparativement à la HNF est sa pénétration dans le caillot et son absence d'effet thrombopéniant. Les études dans l'IDM réalisées avec des doses plus faibles que dans les études initiales ont montré une efficacité (avec la streptokinase) comparable à celle de l'héparine, avec un sur-risque hémorragique non significatif, mais sans effet notable sur la mortalité [82, 83]. Elle reste donc une option intéressante en cas d'antécédent de thrombopénie immunoallergique à l'héparine, mais non étudiée avec les agents fibrinospécifiques (protocole de l'étude HIT-4 avec de l'hirudine recombinante : lépirudine, bolus intraveineux de 0,2 mg/kg, puis injections sous-cutanées de 0,5 mg/kg/12 heures pendant 5–7 jours [82]).

Anti-GpIIbIIIa

L'association d'anti-GpIIbIIIa à des doses réduites de fibrinolytiques ne réduit pas la mortalité dans l'IDM, mais augmente les complications hémorragiques dans les études GUSTO-V et ASSENT-3 comparativement à des doses complètes de fibrinolytiques ; cette association n'est donc pas indiquée [22, 80].

Tableau 7.
Coût des différents fibrinolytiques aux doses recommandées ; rapport coût–bénéfice de l'altéplase comparativement à la streptokinase dans l'infarctus du myocarde.

Référence : streptokinase	Coût sur 1 an	Bénéfice/survie	ICR/année de vie gagnée
Alteplase (SCA ST+)	2845 dollars	+1,1 %, +11/1000 patients traités	32 678 dollars
Coût aux doses recommandées			
Streptokinase	300 dollars		
Urokinase	2000 dollars		
Anistréplase	1800 dollars		
t-PA	2200 dollars		
r-PA	2200 dollars		
TNK-Tpa	2200 dollars		
n-PA	ND		

ICR : *incremental cost-effectiveness ratio* ; SCA ST : syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST ; t-PA : *tissue plasminogen activator* ; TNK : ténectéplase ; ND : non déterminé.

■ Rapport coût–bénéfice et coût des molécules

Ils sont répertoriés dans le Tableau 7.

■ Surveillance biologique d'un traitement par fibrinolytiques

Deux éléments sont à surveiller : le Fg et l'héparinothérapie. Les prélèvements doivent être analysés immédiatement afin de réduire la lyse du Fg dans le tube.

Agents non fibrinospécifiques

- Streptokinase : à la fin de la première heure, le taux de Fg est proche de 0, le TCA incoagulable. Le traitement par l'héparine peut être débuté quand le Fg est supérieur à 1 g/l et le TCA inférieur à 100 secondes (entre 6 et 12 heures après l'arrêt du traitement), le TCA cible étant entre 50 et 70 secondes. En cas de surdosage, il n'existe pas de risque hémorragique supplémentaire, l'état de fibrinolyse systémique étant déjà présent aux doses thérapeutiques.
- Urokinase : le taux de Fg doit être mesuré entre 6 et 12 heures, puis toutes les 8 à 12 heures, ainsi que le TCA et le temps de thrombine. En cas de surdosage, la durée de vie de l'urokinase étant très courte, les produits dérivés du sang ne doivent être administrés qu'en cas d'hémorragie majeure.

Agents fibrinospécifiques

La fibrinolyse systémique est limitée, les taux de Fg moins abaissés, l'héparinothérapie peut être débutée avant ou dès le début du traitement (TCA cible = 1,5–2 témoin).

- Altéplase : chute de 50 % du Fg.
- Retéplase : baisse de 60 à 80 % du Fg.
- Ténectéplase : baisse inférieure à 15 % du Fg.

Le taux de Fg se normalise en deux jours, avec un effet rebond maximal à j9, persistant jusqu'à j18. Il existe une baisse modérée des facteurs V et VIII qui se normalise en 1 ou 2 jours, et du plasminogène et de l'alpha-2-antiplasmine normalisée en 1 à 3 jours. En cas de surdosage avec hémorragie sévère, un traitement par plasma frais congelé (PFC) et culots plaquettaires et/ou Fg (objectif > 1 g/l)

peut être administré (± antifibrinolytiques de synthèse). Les antiagrégants plaquettaires sont alors arrêtés, de même que l'héparine qui doit être antagonisée.

Conclusion

Les fibrinolytiques ont été largement employés dans les années 1980 à 1990. Actuellement, leurs indications en France sont restreintes à des cas bien précis : SCA ST+ supérieur à 12 heures en cas d'impossibilité d'angioplastie primaire dans les délais impartis et idéalement en préhospitalier, AVC ischémique inférieur à 3 heures pris en charge dans des unités spécialisées et embolie pulmonaire grave, avec état de choc cardiogénique ou hypotension artérielle persistante. Le respect des contre-indications est primordial, afin que le bénéfice net global ne soit pas noirci par le surcroît d'hémorragies souvent fatales. La connaissance des différentes molécules disponibles et de traitements adjuvants dans chaque indication est nécessaire pour un emploi optimal.

Références

[1] Bellemain-Appaix A, Beygui F, Lesty C, Gupta S, Silvain J, Le Feuvre C, et al. Impact of anticoagulation on ionic and nonionic contrast media effect on thrombogenesis and fibrinolysis: the PEPCIT study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;**79**: 823–33.

[2] Ohman EM. Intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction. *Chest* 2001;**119**(Suppl. 1): 253–77S.

[3] Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;**1**: 397–402.

[4] Schroder R. A prospective placebo-controlled double-blind multicenter trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (ISAM): long-term mortality and morbidity. *J Am Coll Cardiol* 1987;**9**:197–203.

[5] ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;**2**: 349–60.

[6] EMERAS (Estudio Multicentrico Estreptoquinasa Republicas de America del Sur) Collaborative Group. Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1993;**342**:767–72.

[7] Donnan GA. Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration: Australian Streptokinase (ASK) Trial Study Group. *JAMA* 1996;**276**:961–6.

[8] Multicentre Acute Stroke Trial–Italy (MAST-I) Group. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet* 1995;**346**: 1509–14.

[9] The Multicenter Acute Stroke Trial–Europe Study Group. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996;**335**:145–50.

[10] Cannon CP, Braunwald E. GUSTO, TIMI and the case for rapid reperfusion. *Acta Cardiol* 1994;**49**:1–8.

[11] The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;**329**:673–82.

[12] GISSI-2 International Study Group, Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto. Six-month survival in 20,891 patients with acute myocardial infarction randomized between alteplase and streptokinase with or without heparin. *Eur Heart J* 1992;**13**: 1692–7.

[13] ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992;**339**:753–70.

[14] Albers GW. ATLANTIS trial: results for patients treated within 3 hours of stroke onset. Alteplase thrombolysis for acute noninterventional therapy in ischemic stroke. *Stroke* 2002;**33**: 493–5.

[15] Hacke W. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995;**274**: 1017–25.

[16] Hacke W. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998;**352**:1245–2121.

[17] The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;**333**:1581–7.

[18] Smalling RW. More rapid, complete, and stable coronary thrombolysis with bolus administration of reteplase compared with alteplase infusion in acute myocardial infarction. RAPID Investigators. *Circulation* 1995;**91**:2725–32.

[19] Bode C. Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) and front-loaded, accelerated alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction. The RAPID II Investigators. *Circulation* 1996;**94**: 891–8.

[20] International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics. Randomised, double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence. *Lancet* 1995;**346**:329–36.

[21] The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;**337**: 1118–23.

[22] Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;**358**: 605–13.

[23] Van De Werf F. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999;**354**:716–22.

[24] Van de Werf F. Safety assessment of single-bolus administration of TNK tissue-plasminogen activator in acute myocardial infarction: the ASSENT-1 trial. The ASSENT-1 Investigators. *Am Heart J* 1999;**137**:786–91.

[25] Cannon CP. TNK-tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10A dose-ranging trial. *Circulation* 1997;**95**: 351–6.

[26] Cannon CP. TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10B Investigators. *Circulation* 1998;**98**:2805–14.

[27] Giraldez RR. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *Eur Heart J* 2007;**28**:1566–73.

[28] Topol EJ. Validation of the early open infarct vessel hypothesis. *Am J Cardiol* 1993;**72**:40–5G.

[29] Cannon CP. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA* 2000;**283**:2941–7.

[30] De Luca G. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation* 2004;**109**:1223–5.

[31] Antman EM. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:210–47.

[32] Van de Werf F. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;**29**: 2909–45.

[33] Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;**361**: 13–20.

[34] Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;**343**:311–22.
[35] Boersma E. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996;**348**: 771–5.
[36] Gore JM. Stroke after thrombolysis. Mortality and functional outcomes in the GUSTO-I trial. Global use of strategies to open occluded coronary arteries. *Circulation* 1995;**92**: 2811–8.
[37] Berkowitz SD. Incidence and predictors of bleeding after contemporary thrombolytic therapy for myocardial infarction. The Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen activator for Occluded coronary arteries (GUSTO) I Investigators. *Circulation* 1997;**95**: 2508–16.
[38] Bonnefoy E. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J* 2009;**30**:1598–606.
[39] Simes RJ. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion. Importance of early and complete infarct artery reperfusion. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995;**91**: 1923–8.
[40] The European Myocardial Infarction Project Group. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;**329**:383–9.
[41] Alexander JH. Highlights from the American College of Cardiology 48th Annual Scientific Sessions: March 7 to 10, 1999. *Am Heart J* 1999;**138**(1Pt1):175–90.
[42] Gurwitz JH. Risk for intracranial hemorrhage after tissue plasminogen activator treatment for acute myocardial infarction. Participants in the National Registry of Myocardial Infarction 2. *Ann Intern Med* 1998;**129**:597–604.
[43] Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;**361**:1045–57.
[44] Wijns W. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;**31**:2501–55.
[45] Wiviott SD. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;**357**:2001–15.
[46] Cantor WJ. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;**360**:2705–18.
[47] Di Mario C. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2008;**371**:559–68.
[48] Fernandez-Aviles F. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;**364**: 1045–53.
[49] Barbash GI. Treatment of reinfarction after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: an analysis of outcome and treatment choices in the global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries (GUSTO-I) and assessment of the safety of a new thrombolytic (ASSENT-2) studies. *Circulation* 2001;**103**:954–60.
[50] Gershlick AH. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005;**353**: 2758–68.
[51] Wijeysundera HC. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**: 422–30.
[52] Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006;**367**: 569–78.
[53] Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006;**367**:579–88.
[54] Ellis SG. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;**358**:2205–17.
[55] Goldhaber SZ. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;**341**:507–11.
[56] Tibbutt DA. Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in treatment of life-threatening pulmonay embolism. *Br Med J* 1974;**1**:343–7.
[57] Meneveau N. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006;**129**: 1043–50.
[58] Daniels LB. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997;**80**: 184–8.
[59] Konstantinides S. Comparison of alteplase versus heparin for resolution of major pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1998;**82**: 966–70.
[60] Urokinase-streptokinase embolism trial. Phase 2 results. A cooperative study. *JAMA* 1974;**229**:1606–13.
[61] Meneveau N. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1998;**31**: 1057–63.
[62] Meyer G. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. The European Cooperative Study Group for Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol* 1992;**19**: 239–45.
[63] Goldhaber SZ, Agnelli G, Levine MN. Reduced dose bolus alteplase vs conventional alteplase infusion for pulmonary embolism thrombolysis. An international multicenter randomized trial. The Bolus Alteplase Pulmonary Embolism Group. *Chest* 1994;**106**: 718–24.
[64] Sors H. Hemodynamic effects of bolus vs 2-h infusion of alteplase in acute massive pulmonary embolism. A randomized controlled multicenter trial. *Chest* 1994;**106**:712–7.
[65] Tebbe U. Hemodynamic effects of double bolus reteplase versus alteplase infusion in massive pulmonary embolism. *Am Heart J* 1999;**138**(1Pt1):39–44.
[66] Kline JA, Hernandez-Nino J, Jones AE. Tenecteplase to treat pulmonary embolism in the emergency department. *J Thromb Thrombolysis* 2007;**23**:101–5.
[67] Konstantinides S. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;**347**:1143–50.
[68] Stein PD, Hull RD, Raskob G. Risks for major bleeding from thrombolytic therapy in patients with acute pulmonary embolism. Consideration of noninvasive management. *Ann Intern Med* 1994;**121**:313–7.
[69] Torbicki A. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;**29**:2276–315.
[70] Cornu C. Streptokinase in acute ischemic stroke: an individual patient data meta-analysis: the Thrombolysis in Acute Stroke Pooling Project. *Stroke* 2000;**31**:1555–60.
[71] Adams Jr HP. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003;**34**: 1056–83.
[72] Tendera M. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;**32**: 2851–906.
[73] Verhaeghe R. Thrombolysis in arterial occlusion. *Thromb Haemost* 1999;**82**(Suppl. 1):109–11.
[74] Norgren L. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;**45**(Suppl. S): S5–67.
[75] Turrentine A, Braems G, Ramirez MM. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1995;**50**:534–41.
[76] Ahearn GS. Massive pulmonary embolism during pregnancy successfully treated with recombinant tissue plasminogen activator: a case report and review of treatment options. *Arch Intern Med* 2002;**162**:1221–7.

[77] Regitz-Zagrosek V. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;**32**: 3147–97.
[78] Sabatine MS. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;**352**:1179–89.
[79] Bleich SD. Effect of heparin on coronary arterial patency after thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;**66**:1412–7.
[80] Topol EJ. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001;**357**:1905–14.
[81] Yusuf S. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;**295**:1519–30.
[82] Neuhaus KL. Recombinant hirudin (lepirudin) for the improvement of thrombolysis with streptokinase in patients with acute myocardial infarction: results of the HIT-4 trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;**34**:966–73.
[83] White H. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet* 2001;**358**: 1855–63.

Pour en savoir plus

Ohman EM et al. Intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction. *Chest* 2001;**119**(Suppl.):253S–277S.
Adams HP Jr et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003;**34**(4): 1056–83.
Tendera M et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;**32**(22):2851–906.
Wijns W et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;**31**(20):2501–55.

A. Bellemain-Appaix.
Service de cardiologie, Centre hospitalier d'Antibes, France.

F. Beygui (beygui-f@chu-caen.fr).
Institut de cardiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Inserm UMR 937, 43-87, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.
Centre hospitalier universitaire de Caen, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Bellemain-Appaix A, Beygui F. Thrombolytiques. EMC - Cardiologie 2013;8(4):1-15 [Article 11-913-A-20].

Cet article comporte également le contenu multimédia suivant, accessible en ligne sur em-consulte.com et em-premium.com :

1 autoévaluation

Cliquez ici